

Agnieszka KULAWIK, Barbara TAL-FIGIEL, Marzena WARŻEL

e-mail: agnieszka.kulawik@poczta.onet.pl

Instytut Inżynierii Chemicznej i Procesowej, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska, Kraków

## Lecytyna i jej rola w farmaceutycznych emulsjach suchych

### Wstęp

Lecytyna, z greckiego słowa *lekithos*, oznaczającego żółtko jaja, jest wysoko wartościowym surowcem naturalnym. W zależności od pochodzenia różni się składem chemicznym.

**Lecytyna sojowa** stanowi mieszaninę fosfolipidów o różnych resztach kwasów tłuszczowych. Jej skład podstawowy tworzą:

- fosfatydylocholina (PC),
- fosfatydyloetanolamina (PE),
- fosfatydyloinozytol (PI)
- kwas fosfatydowy.

**Lecytyna z żółtka** zawiera natomiast:

- fosfatydylocholinę,
- fosfatydyloetanolaminę,
- fosfatydyloserynę (PS),
- lizofosfatydylocholinę (LPC),
- lizofosfatydyloetanolaminę (LPE),
- sfingomielinę (SPM).

Zwykle przeważa fosfatydylocholina, zawierająca w cząsteczce resztę cholinową, kwas fosforowy oraz dwa różne kwasy tłuszczowe, zestrzyfikowane z glicerolem [1–3].

Część lipofilową lecytyny stanowią reszty kwasu tłuszczowego, zaś grupę hydrofilową glicerol oraz reszty kwasu fosforowego i choliny. Rodzaj kwasu tłuszczowego obecny w cząsteczce uwarunkowany jest pochodzeniem lecytyny. Najczęściej można tu zaliczyć kwasy nasycone takie, jak: palmitynowy, stearynowy, arachidowy, myrystynowy, laurynowy lub nienasycone: oleinowy, linolenowy, linolowy [1, 2].

Lecytyna posiada unikalne właściwości dlatego też znalazła zastosowanie w technologii farmaceutycznej. Jest dodatkiem funkcjonalnym. Jej właściwości powierzchniowo czynne powodują, iż stosowana jest jako emulgator poprawiający stabilność emulsji, ale także jako modyfikator właściwości reologicznych – substancja poprawiająca konsystencję emulsji.

Ze względu na zgodność biologiczną, nietoksyczność, biodegradowalność i zdolność metabolizowania w organizmie znalazła ona także zastosowanie lecznicze, m.in. w preparatach do odżywiania pozajelitowego, suplementach diety obniżających stężenie triglicerydów oraz cholesterolu we krwi – pełniąc rolę dodatku leczniczego [1–3].

Zastosowanie lecytyny w technologii farmaceutycznej obejmuje sporządzanie leków pod postacią maści, kremów, emulsji i zawiesin [1, 2].

Właściwości tworzenia emulsji przez różne rodzaje lecytyny zależą od jej liczby HLB. Lecytyna może stabilizować emulsje typu O/W lub W/O. Dla emulsji typu O/W zawartość lecytyny powinna wynosić 5÷10% masowych fazy olejowej, zaś w przypadku emulsji W/O – 1÷5% masowych. W procesie tworzenia emulsji z użyciem lecytyny należy przestrzegać określonej metody preparatyki. Należy stopniowo dodawać wody niewielkimi porcjami oraz unikać podwyższenia temperatury w czasie procesu [1, 2, 4].

Zastosowanie lecytyny daje również możliwość wytworzenia leku z substancjami trudno rozpuszczalnymi lub praktycznie nierozpuszczalnymi w wodzie, dlatego też celem badań było zbadanie roli lecytyny w otrzymywaniu farmaceutycznych emulsji suchych, wytworzonych metodą liofilizacji emulsji pierwotnej [5].

### Metodyka badań

W pracy zbadano emulsje pierwotne (O/W), zawierające w swojej recepturze dyspersję lecytyny w oleju farmaceutycznym *Miglyol 812*

(faza olejowa) oraz wodę destylowaną (faza wodna). W badaniach zastosowano lecytynę granulowaną. Zawartość lecytyny w recepturze wynosiła 0,5÷6% masowych, fazy tłuszczowej 10÷50% masowych.

Emulsje pierwotne wytwarzano dwiema metodami. Pierwsza metoda przy użyciu homogenizatora MPW 120 (czas emulgowania wynosił 300 sekund, częstość obrotów: 166,67 s<sup>-1</sup>). Z uzyskanej emulsji pobierano próbkę do techniki kombinowanej. Technikę kombinowaną stanowiło połączenie techniki emulgowania przy użyciu homogenizatora z energią ultradźwięków.

Źródło ultradźwięków stanowił dezintegrator typu UD 11, o częstotliwości roboczej  $f = 22,5$  kHz i zmiennym natężeniu pola ultradźwiękowego w zakresie  $I = 24\div 64$  kW/m<sup>2</sup>. Czas działania ultradźwięków o natężeniu  $I = 64$  kW/m<sup>2</sup> wynosił 60 sekund.

Wytworzone układy emulsyjne poddano badaniom stabilności (metoda wizualna), reologicznym – obejmującym wyznaczenie krzywych płynięcia i krzywych lepkości (reometr rotacyjny RS 75 firmy *Haake*) – oraz liofilizacji. Suszenie sublimacyjne emulsji przeprowadzono przy użyciu liofilizatora *Alpha LD-Plus*. Czas suszenia wynosił 1 dobę, temperatura kondensatora lodu: 228 K, ciśnienie:  $7 \cdot 10^{-2}$  mbar.

### Wyniki badań eksperymentalnych

#### Technologia wytwarzania

W celu otrzymania emulsji pierwotnych z lecytyną konieczne było wcześniejsze przygotowanie jej dyspersji w oleju.

Wytworzenie dyspersji lecytyny w oleju możliwe było dopiero po podgrzaniu oleju lub zastosowaniu energii ultradźwięków.

Przy zawartości lecytyny powyżej 3% (masowych) dla zawartości oleju 10% (masowych) wystąpiły trudności przy sporządzaniu dyspersji lecytyny w oleju, co wpłynęło negatywnie na ich stabilność.

#### Barwa i zapach emulsji pierwotnych

Barwa uzyskanych emulsji pierwotnych zależna była od zawartości fazy tłuszczowej i stężenia lecytyny. Dla receptur o niskich stężeniach fazy tłuszczowej i lecytyny emulsja miała kolor mleczny. Wraz ze wzrostem stężenia lecytyny emulsja zmieniała barwę na jasnożółtą.

Emulsje pierwotne z lecytyną odznaczają się charakterystycznym zapachem pochodzącym od lecytyny.

#### Stabilność emulsji pierwotnych

Emulsje przechowywane w temperaturze pokojowej były niestabilne. Zaobserwowane zjawiska niestabilności to śmietankowanie i rozdział faz. Na próbkach emulsji pojawiła się także pleśń. Zjawisk tych nie zaobserwowano na próbkach przechowywanych w lodówce.

Na stabilność emulsji pierwotnej wpływała technika jej otrzymywania. Emulsje otrzymane techniką emulgowania, odznaczały się niższą stabilnością niż ich odpowiedniki otrzymane techniką kombinowaną.

Najniższą stabilnością odznaczały się emulsje o zawartości fazy tłuszczowej 10 i 0,5% masowych lecytyny – emulsje były stabilne 3600 sekund, a po tym czasie następował rozdział faz.

Dla emulsji zawierających 10% masowych fazy tłuszczowej i 6% masowych lecytyny zaobserwowano pojawienie się na wierzchu emulsji skupisk lecytyny – wytrącenie z lecytyny roztworu. Dla emulsji o zawartości fazy tłuszczowej 20 i 30% masowych nie zaobserwowano takiego zjawiska.

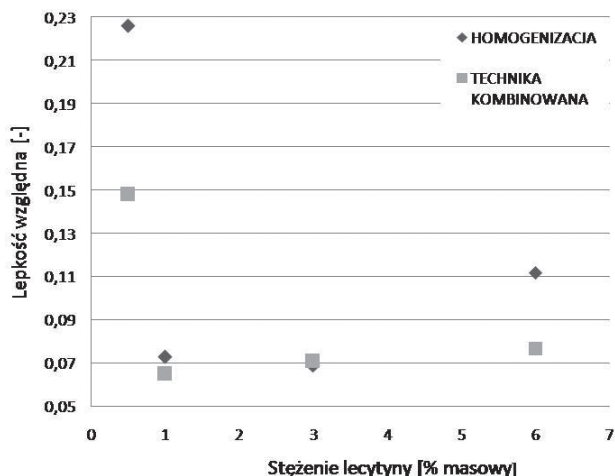
### Właściwości reologiczne emulsji pierwotnych

Emulsje pierwotne z lecytyną w badanym zakresie stężeń i otrzymane obiema technikami należą do grupy płynów nienewtonowskich. Są to ciecze rozrzedzane ścinaniem.

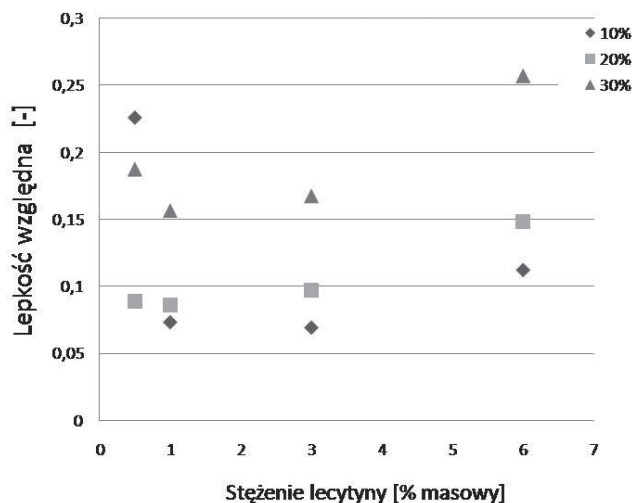
Modelem reologicznym, opisującym krzywe płynięcia badanych emulsji, jest model potęgowy *Ostwalda-de Waele*.

W zakresie wykonanych pomiarów wykazano, iż charakterystyczny wskaźnik płynięcia  $n$  przyjmuje wartości od 0,640 do 1. Indeks konsystencji  $k = 0,001 \div 2,73 \text{ Pa}\cdot\text{s}^n$  [6, 7].

Rodzaj zastosowanej techniki otrzymania emulsji pierwotnej wpłynęła na lepkość emulsji. Lepkość emulsji zależała także od stężenia fazy tłuszczowej i lecytyny.



Rys. 1. Lepkość względna emulsji pierwotnych zawierających 10% Miglyol 812 N w funkcji stężenia lecytyny



Rys. 2. Lepkość względna emulsji pierwotnych otrzymanych metodą homogenizacji w funkcji stężenia lecytyny

Najniższą lepkość uzyskano dla emulsji pierwotnych o 10% (masowych) zawartości fazy tłuszczowej.

Technika kombinowana pozwala na otrzymanie emulsji o niższej (10 i 30% masowych fazy tłuszczowej) lub wyższej (20% masowych fazy tłuszczowej) lepkości niż ich odpowiedniki otrzymane techniką homogenizacji

### Liofilizacja emulsji pierwotnych

W celu poddania emulsji pierwotnych z lecytyną liofilizacji konieczne było ich wcześniejsze zamrożenie. Czas zamrażania wynosił 1 dobę.

W wyniku liofilizacji emulsji pierwotnych dla zadanych parametrów suszenia i w badanym zakresie stężeń lecytyny nie uzyskano produktu suchego. Otrzymano *oily cake* [5] – bardzo nietrwałą postać leku, której rozpad następuje od razu, po zetknięciu się z powietrzem i zawartą w nim wilgocią.

### Podsumowanie i wnioski

- W zakresie zbadanych stężeń lecytyny i fazy tłuszczowej możliwe było otrzymanie szerokiego spektrum stabilnych emulsji pierwotnych, które następnie można było poddać procesowi liofilizacji.
- Ze względu na zaobserwowanie zjawisk niestabilności dla emulsji pierwotnych przechowywanych w temperaturze pokojowej, konieczne było przechowywanie emulsji w niskiej temperaturze, tj. ok. 6°C.
- Na stabilność emulsji pierwotnej wpływała technika otrzymywania. Emulsje otrzymane techniką emulgowania odznaczały się niższą stabilnością niż ich odpowiedniki otrzymane techniką kombinowaną.
- Emulsje pierwotne z lecytyną są w badanym zakresie stężeń płynami rozrzedzanymi ścinaniem.
- Zastosowanie energii ultradźwięków nie zmienia charakteru reologicznego emulsji, wpływa natomiast na jej lepkość.
- Lepkość emulsji pierwotnych zależy od: stężenia fazy tłuszczowej, stężenia lecytyny i techniki otrzymywania emulsji.
- Możliwość zmiany wartości lepkości emulsji bez zmiany składu emulsji ma ogromne znaczenie ze względu na fakt, iż lepkość emulsji determinuje porowatość struktury.
- W celu otrzymania w wyniku liofilizacji produktu suchego, mającego postać tabletki, konieczne jest dodanie do receptury dodatkowych składników zapewniających wytworzenie trwałej postaci leków.

### LITERATURA

- [1] Farmakoterapia (12.09.2010):  
T. Mrozowski: Lecytyna – cudowna cząsteczka  
<http://www.wydawnictwoapтека.pl/files/UserFiles/File/maj-pdf/19-21.pdf>.
- [2] M. Sosada: Wpływ sposobu oczyszczania lecytyny rzepakowej na jej właściwości i przydatność do celów farmaceutycznych, Śląska Akademia Medyczna, Katowice, 1994.
- [3] C. Russet: Aqua Feeds: Formulation & Beyond, 1(2), 26 (2004).
- [4] J. Gilewicz: Emulsje, PWN, Warszawa 1957.
- [5] M. Moreno: Pharmaceutical Research 18 (3), 344 (2001).
- [6] S. Bhattacharya: JOASC 75 (7), 871 (1998).
- [7] R.W. Duke: Rheol. Acta 15, 548 (1976).

*Praca naukowa finansowana ze środków budżetowych na naukę w latach 2010-2012 jako projekt badawczy promotorski nr NN 209 415139.*